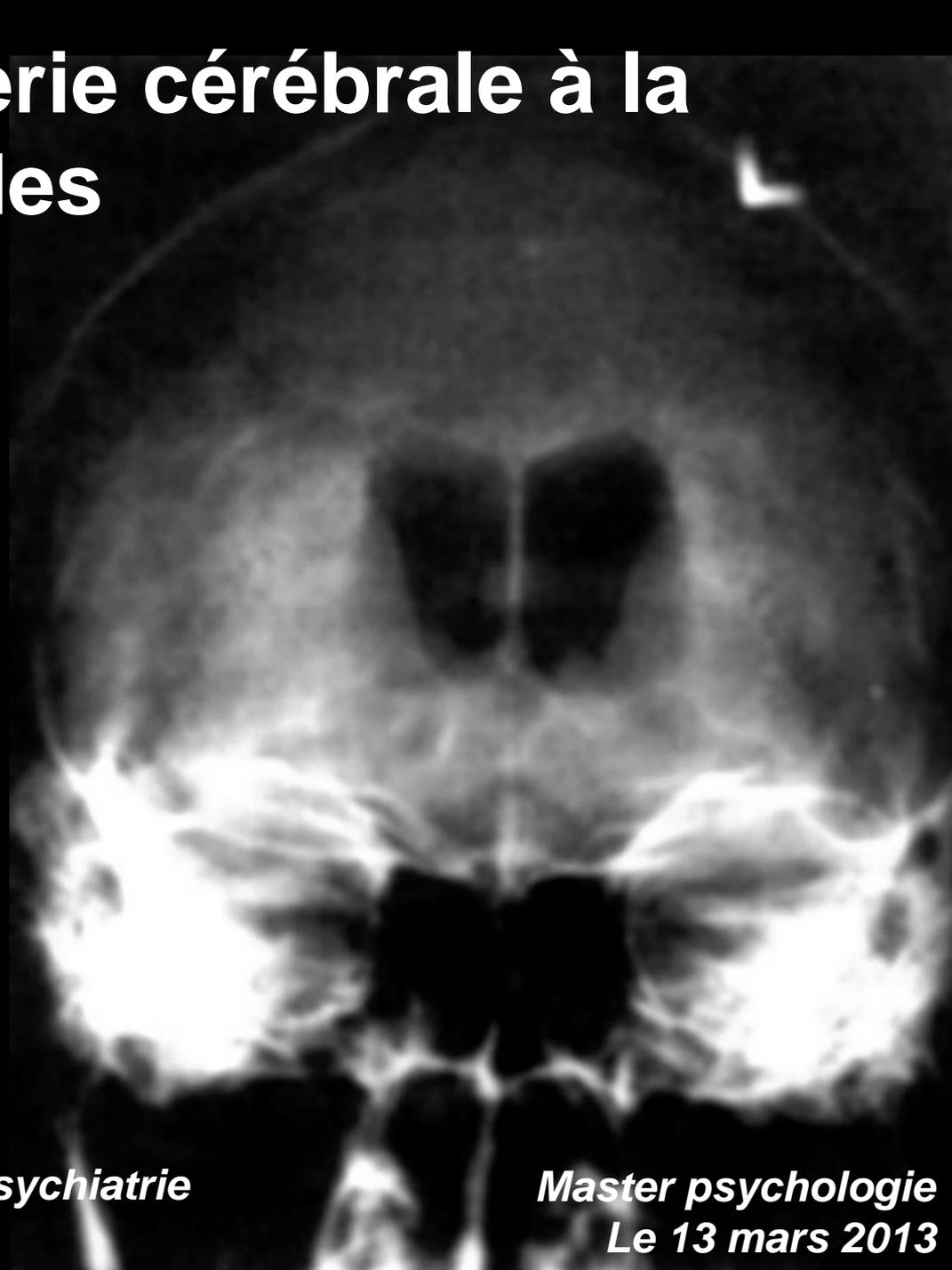


Apport de l'imagerie cérébrale à la compréhension des schizophrénies



Jack R Foucher
Service de physiologie, service de psychiatrie
IMIS - Icube CNRS UMR 7357

Master psychologie
Le 13 mars 2013

Plan

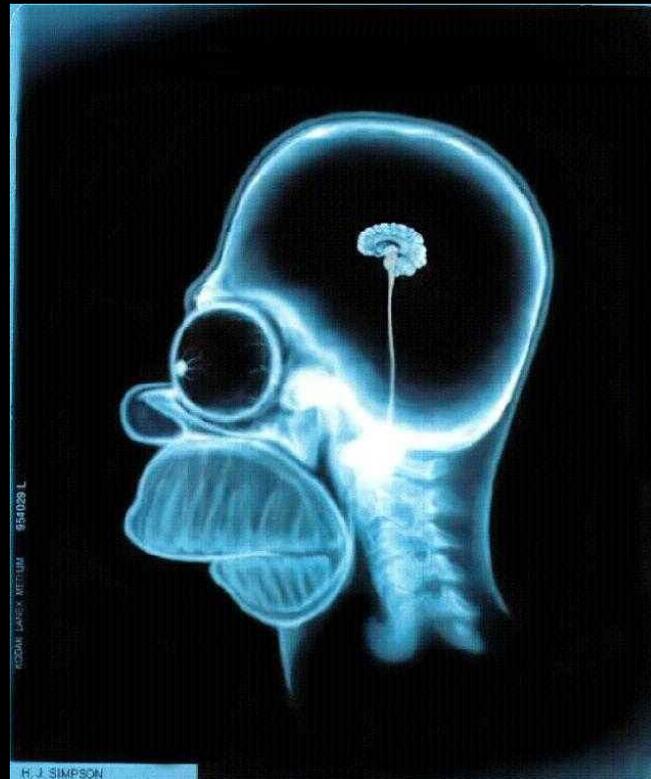
- **Imagerie anatomique**
 - ✓ Substance grise
 - ✓ Substance blanche

- **Imagerie fonctionnelle d'activation**
 - ✓ Imager les symptômes
 - ✓ Imager les déficits cognitifs
 - ✓ Anomalies électrophysiologiques

- **Imager l'intégration fonctionnelle**
 - ✓ Définition
 - ✓ Anomalies de l'intégration

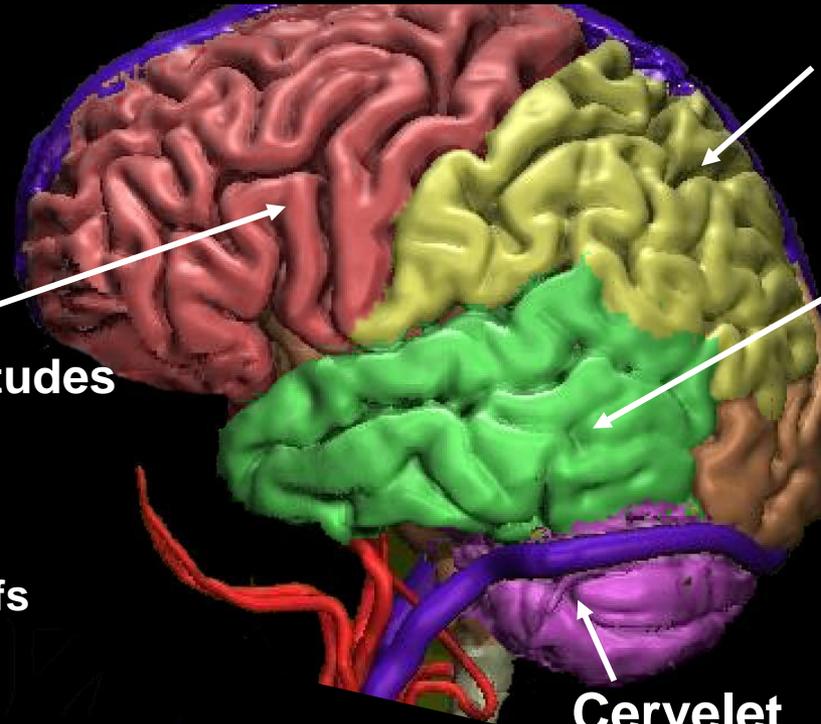
Imagerie anatomique

Pertes, gains et anomalies de la substance grise (SG) et la substance blanche (SB) Dans la schizophrénie



Imagerie anatomique

Substance grise

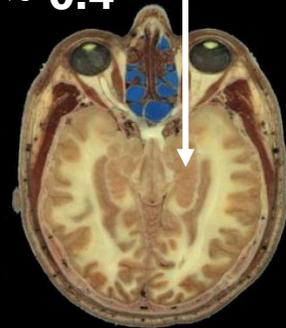


Lobe pariétal
 Glob : \approx 60 % des études
 Taille d'effet \sim 0.4

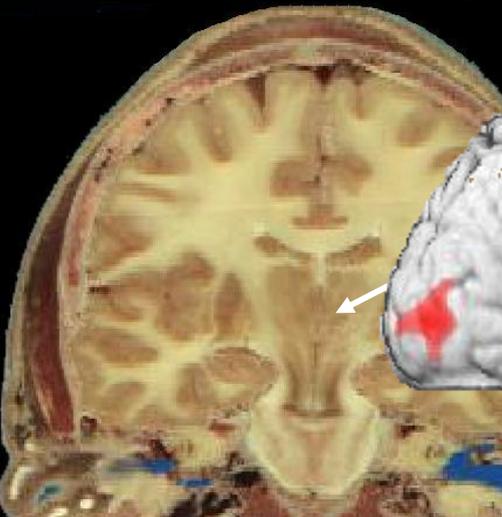
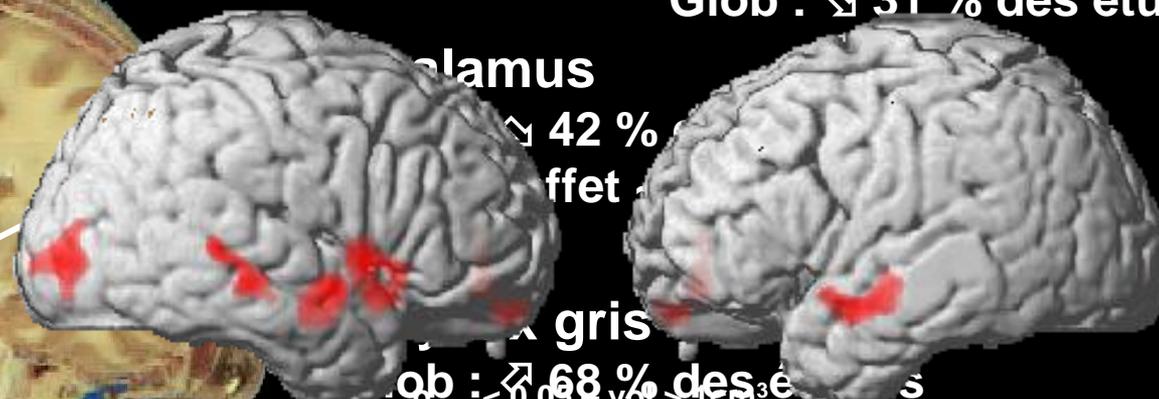
Lobe temporal
 Glob : \approx 61 % des études
 T1_{HAV} : \approx 100 % \Rightarrow autisme
 T5 : \approx 74 % \Rightarrow NS ++
 Taille d'effet \sim 0.4

Lobe frontal - NS
 Glob : \approx 40 % des études
 PreF : \approx 59 %
 Taille d'effet \sim 0.4
 Corrélation Σ négatifs
 et tbl exécutifs

Cervelet
 Glob : \approx 31 % des études



Clamulus
 \approx 42 %
 effet
 gris
 Glob : \approx 68 % des études
 p_{corr} < 0.05 vor > 1cm³

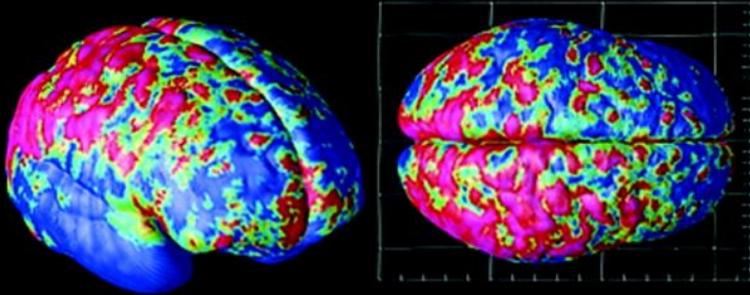


Traitement

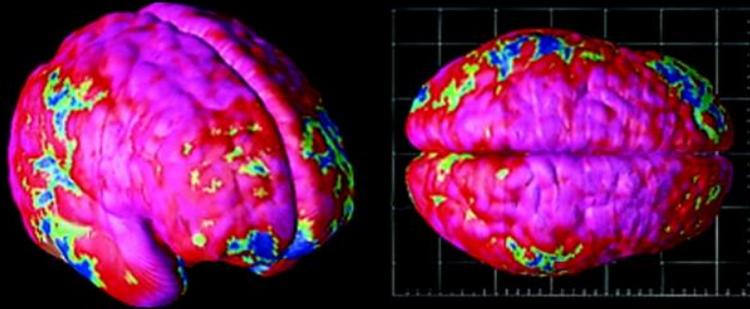
Imagerie anatomique

Substance grise

Déficit initial en matière grise

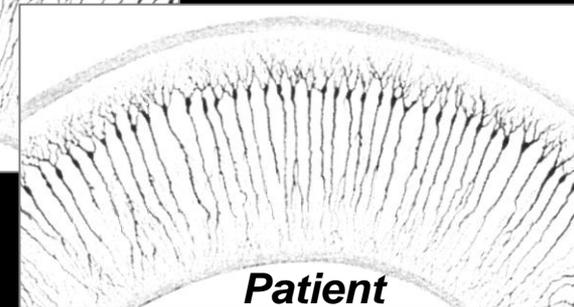
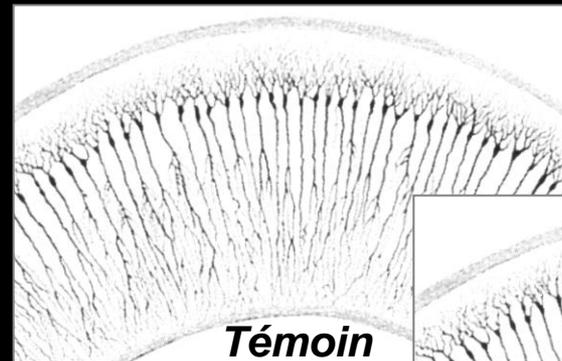


Même sujets 5 ans plus tard



Thompson 2001

- Diminution de volume corticale débutant dans les régions pariétales avant d'impliquer les régions frontales
- Une dynamique tout à fait superposable a été mise en évidence pour les formes débutant à l'âge adulte (McGuire 2004)
- Part de l'hypotrophie (constitutionnelle) et de l'atrophie (acquises) discuté, certitude : l'atrophie progresse avec la maladie



- Cela ne signifie pas perte de neurones (même si \searrow NAA), mais réduction du neuropile
⇒ réduction de la densité synaptique, réduction expression gènes synaptiques

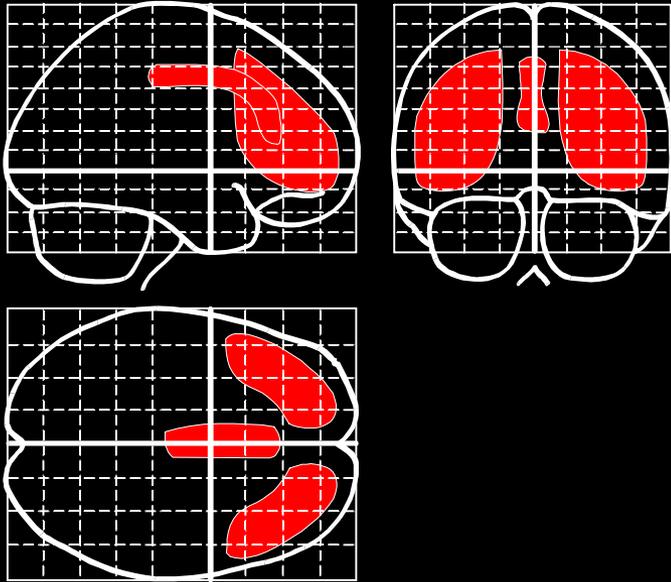
Imagerie anatomique

Interprétation des réductions de substance grise

- **Déficit du neuropile cause du trouble ?**
 - ✓ **Présent dès le premier épisode et période prépsychotique (?)**
 - ✓ **Présent chez apparentés**
- **Déficit du neuropile conséquence du trouble ?**
 - ✓ **Reproduction réduction neuropile par environnement appauvrit**
 - ✓ **Pas responsable de psychose (?)**
 - ✓ **Effets partiels du traitement**
- **Déficit du neuropile spécifique de la schizophrénie ?**
 - ✓ **Réduction volume frontal et hippocampe aussi dans troubles bipolaires**
 - ✓ **Aussi lié à une réduction synaptique (Law 2004)**

Imagerie anatomique

Substance blanche



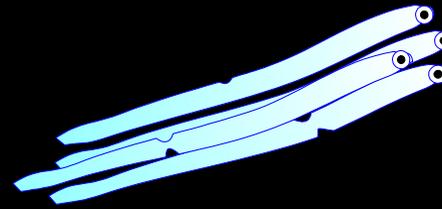
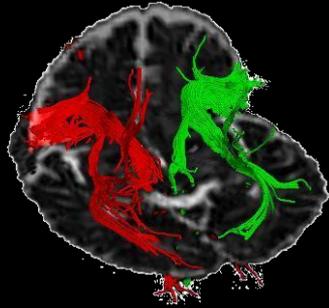
- Diminution de la quantité de substance blanche (dilatation cornes antérieures – 80%)
 - ✓ Sous-frontal bilatéral
 - ✓ Corps calleux
- Anomalie de l'organisation microscopique (DTI)



- Anomalies SB en imagerie de transfert de magnétisation
- Disposition analogue aux démyélinisations de la leucodystrophie métachromatique
- Diminution de l'expression génique oligodendrocytaire

Imagerie anatomique

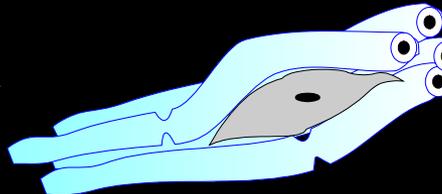
Substance blanche – DTI (imagerie du tenseur de diffusion)



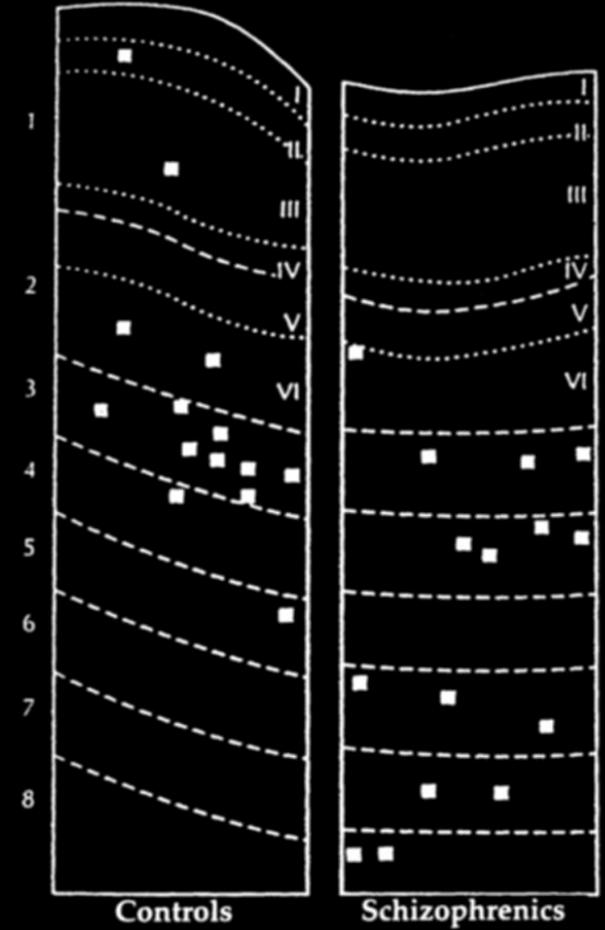
Hypotrophie



Désorganisation



Ectopies neuronales



- $\langle D \rangle$ = diffusivité moyenne
- FA = fractional anisotropy

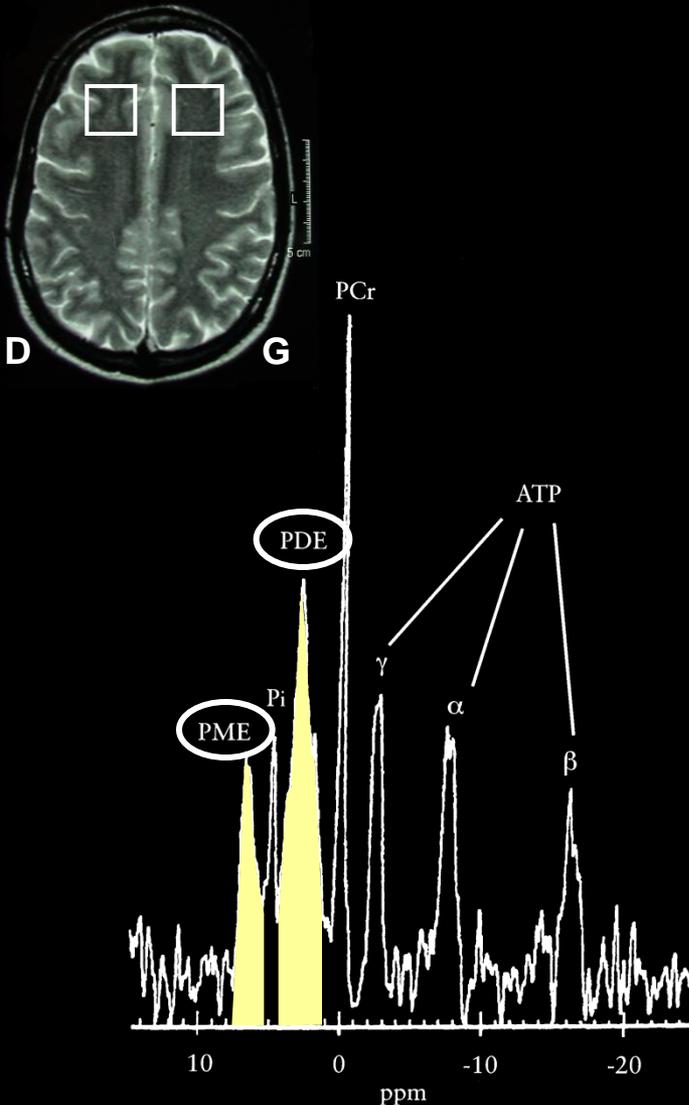
Témoins

Patients ↗ $\langle D \rangle$, ↘ FA

Akbarian 1993

Imagerie anatomique

Substance blanche – Spectroscopie du phosphore *Évolution temporelle*



- **PME : Phosphomonoester = synthèse phospholipides**
- **PDE : Phosphodiester = catabolisme phospholipides**
- **Premier épisode : ↗ PDE, ↘ PME**
⇒ catabolisme >> anabolisme phospholipides
- **Chronique : ~ PDE, ↘ PME**
⇒ déficit de synthèse des phospholipides

Imagerie anatomique

Interprétation des réductions de substance blanche

- **Déficit de substance blanche**
 - ✓ Prédomine sur déficit de la gaine de myéline (homogène – ralentissement / hétérogène – dispersion des tps de conduction)
 - ✓ Présent dès le premier épisode et période prépsychotique (dilatation ventricules)

- **Déficit oligodendrocytaire cause ou conséquence ?**
 - ✓ Reproduction par hyperdopaminergie (rats et toxicomanes humains)

- **Déficit myéline spécifique de la schizophrénie ?**
 - ✓ Mêmes anomalies décrites dans les troubles bipolaires : ↗ <D>, ↘ FA (*Brambella in press*)
 - ✓ Proportionnelle au trait psychotique ?

Imagerie fonctionnelle et schizophrénie

Imagerie du symptôme, de la cognition et
électrophysiologie



Imagerie fonctionnelle des symptômes

Approche dimensionnelle

A. Dimension positive (symptômes psychotiques)

(1) *Délire*

(2) *Hallucinations*

B. Désorganisation (proche du syndrome dissociatif)

Discours et comportement désorganisé

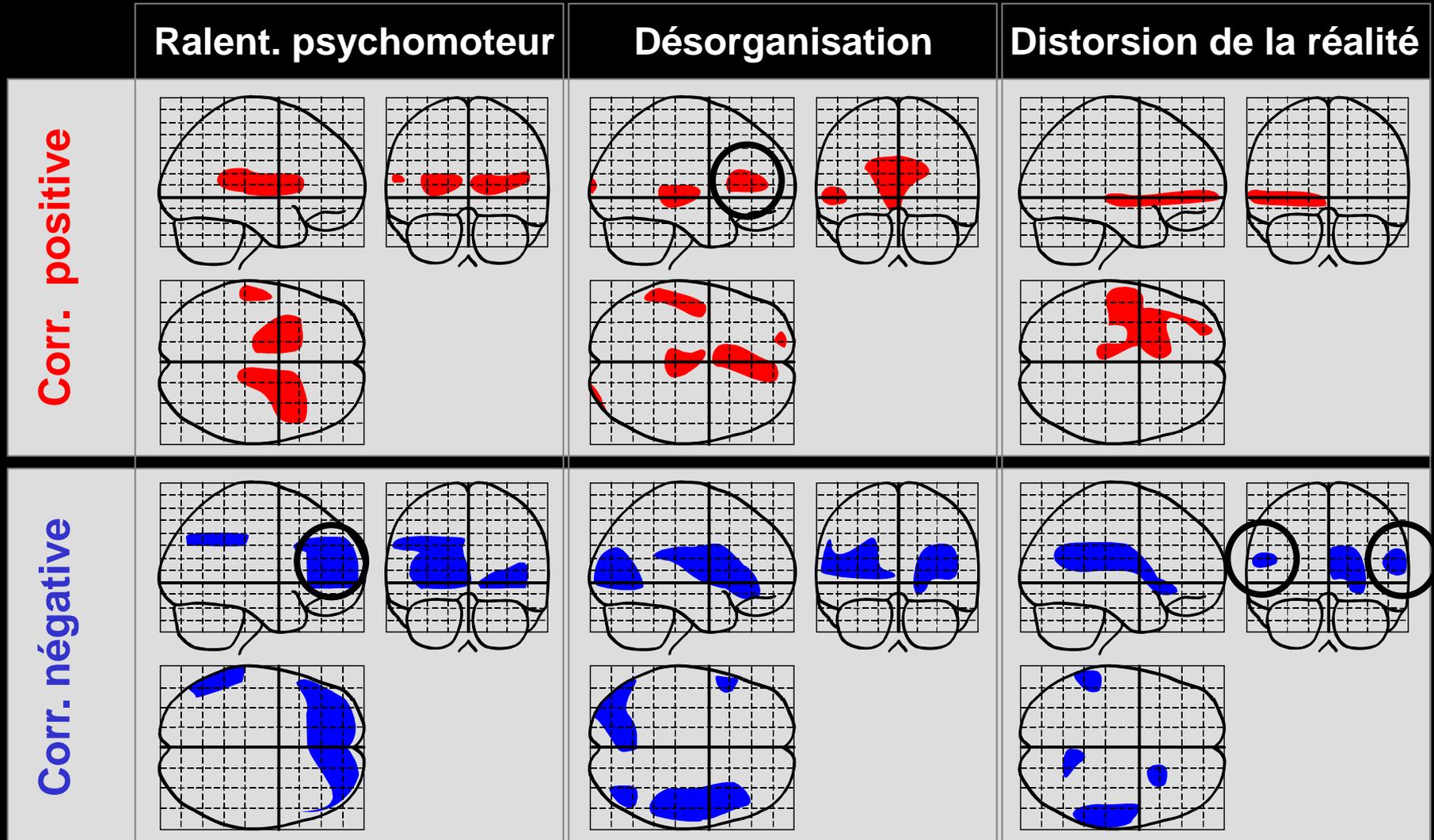
C. Dimension négative

Émoussement des affects, apragmatisme, retrait autistique

Liddle (1986)

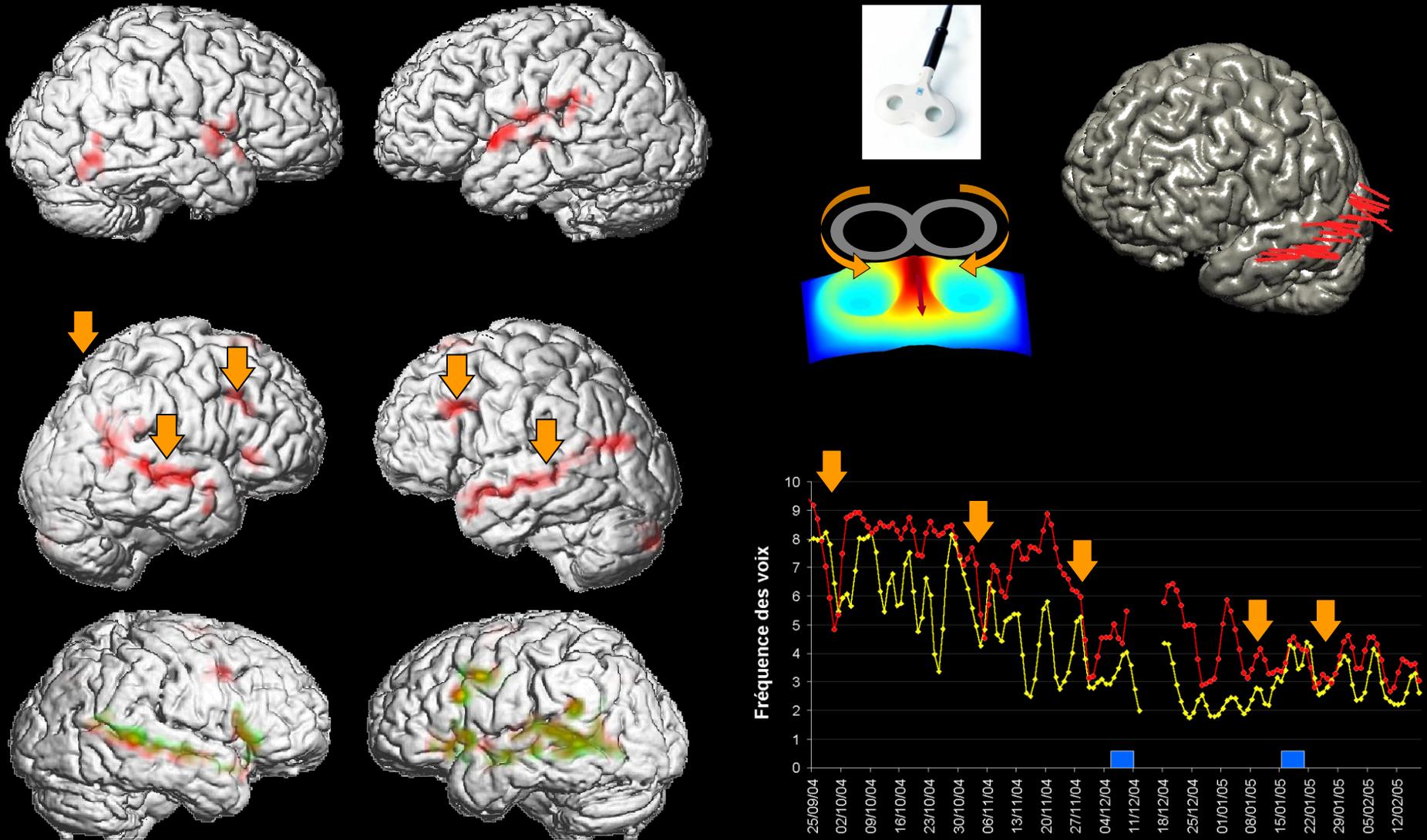
Imagerie fonctionnelle des symptômes

PET au glucose au repos
corrélation avec dimensions syndromiques



Étude de l'état hallucinatoire

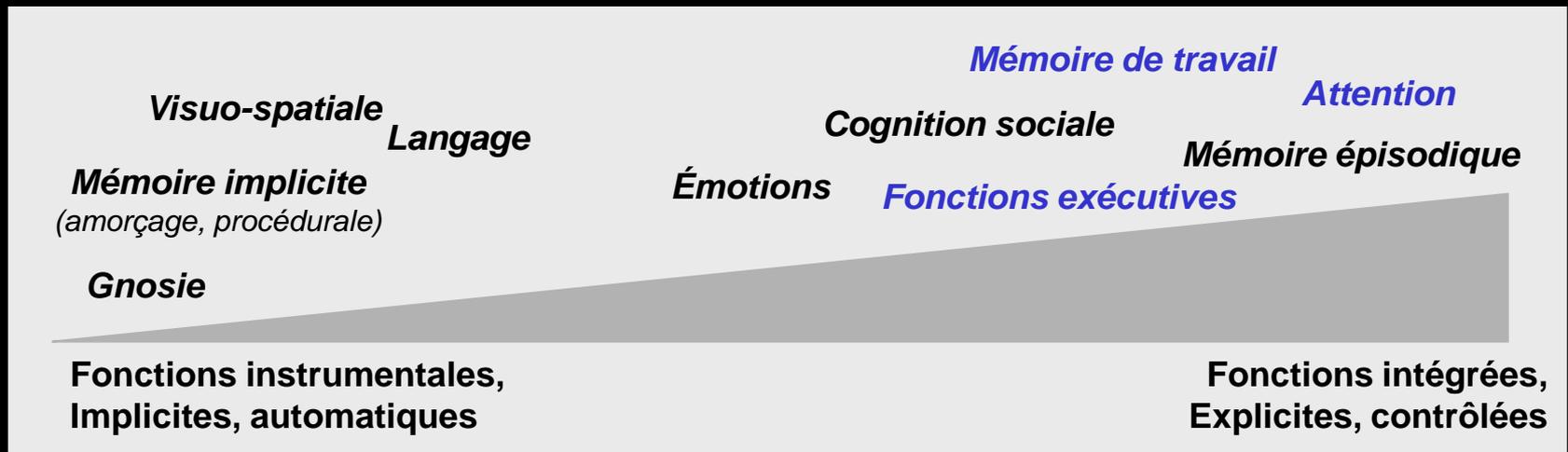
Imagerie fonctionnelle – réseaux variables ?



Imagerie fonctionnelle de la cognition

Dans la schizophrénie

Programme de recherche : Définir une atteinte cognitive spécifique et rechercher son corrélat fonctionnel



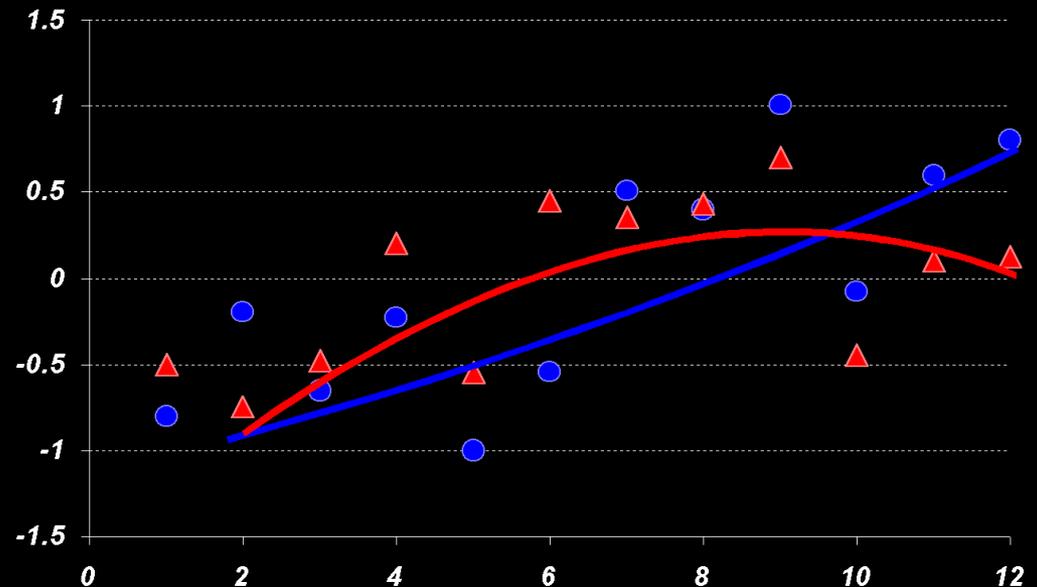
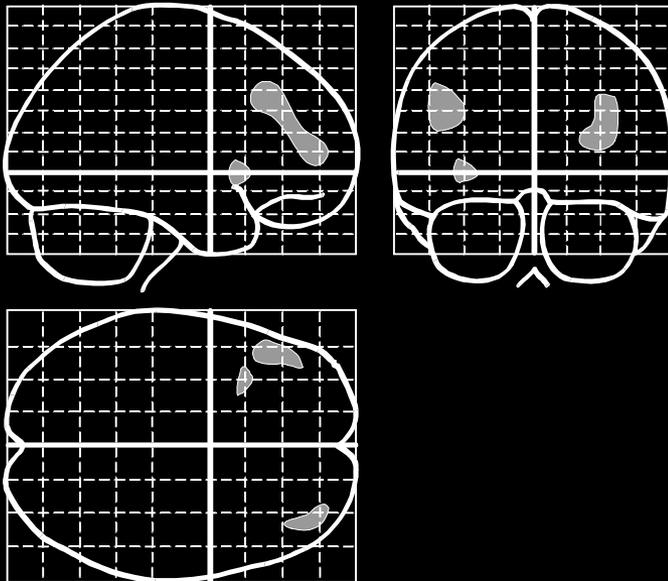
Pas de "module" lésé:

- **Concentration sur fonctions les plus atteintes, ou les plus fonctionnellement importantes**
 - ✓ Fonctions exécutives / mémoire de travail (Cx DLPF)
 - ✓ Mémoire épisodique (Hpp)
 - ✓ Cognition sociale (Amg)
- **Modules spécifiques (latéralisation, agentivité, reality monitoring)**

Imagerie fonctionnelle

Fonctions exécutives et lobe frontal

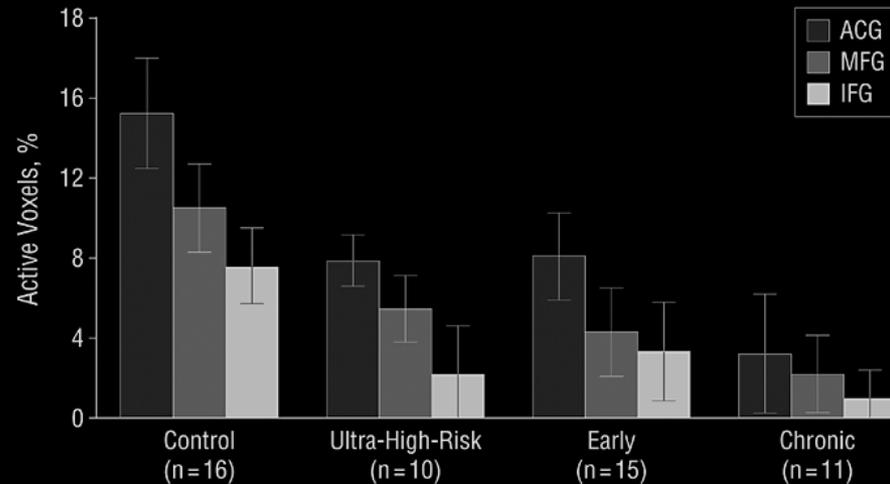
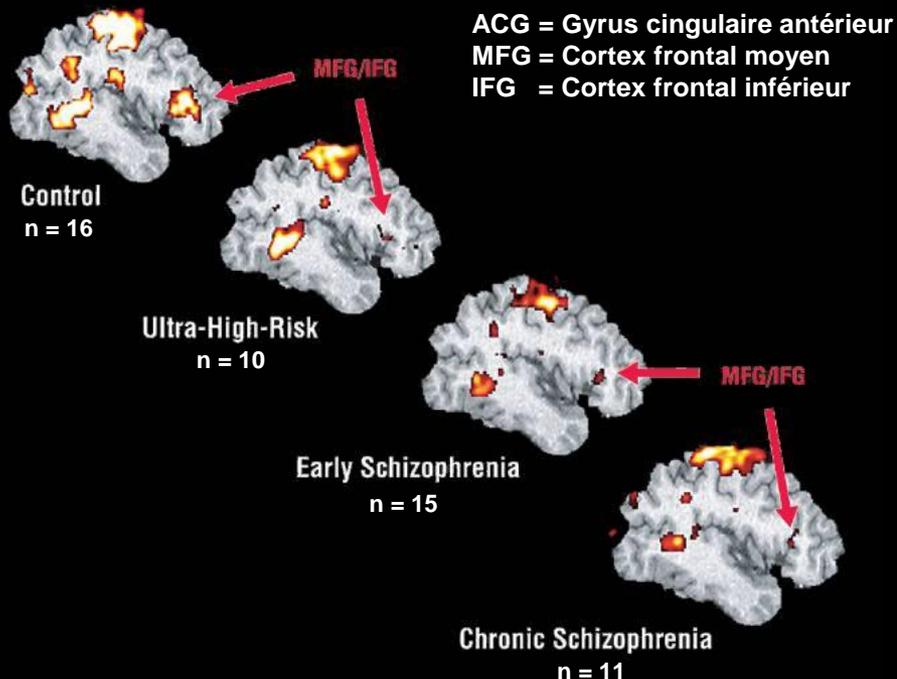
- Réduction des activations frontales dans ~ 80% des études, mais l'inverse a aussi été décrit (~ 10%)
 - ✓ Réduction liée à performance – événementiel
 - ✓ Plus active dans la condition contrôle (repos)
 - ✓ Réponse bimodale



Imagerie fonctionnelle

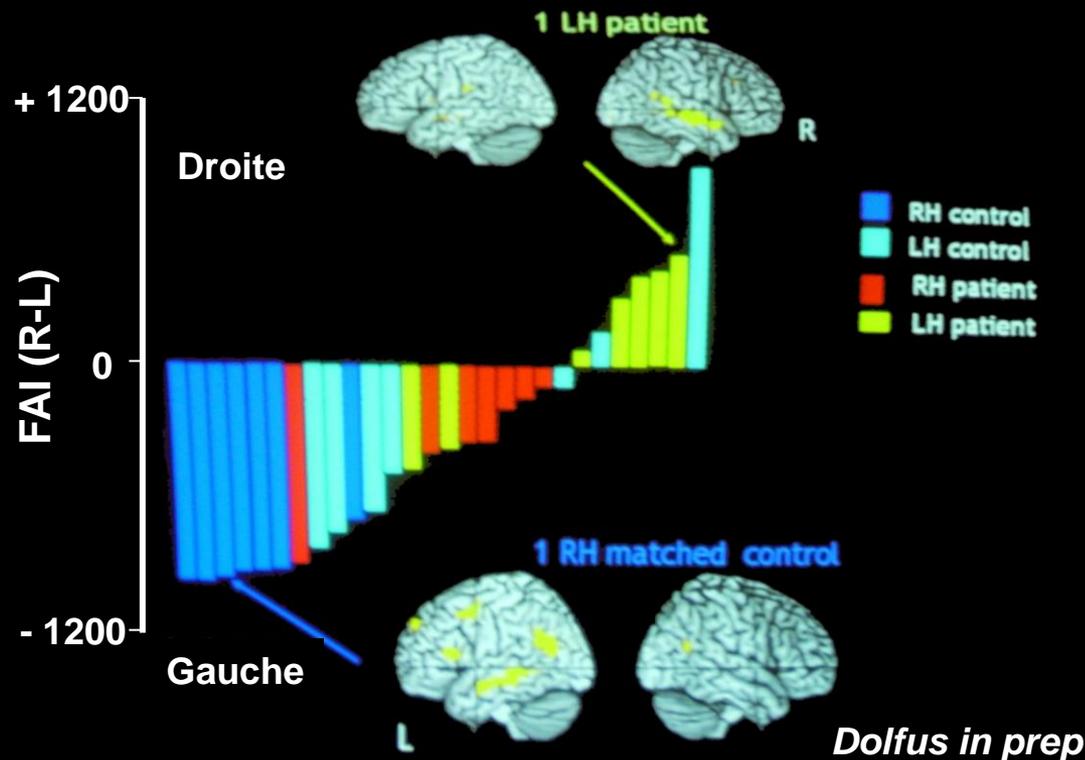
Fonctions exécutives et lobe frontal

- Réduction des activations frontales dans une tâche d'oddball visuelle (CPT)
 - ✓ Progression de la diminution des activations
 - ✓ Déjà présente dans la phase prépsychotique



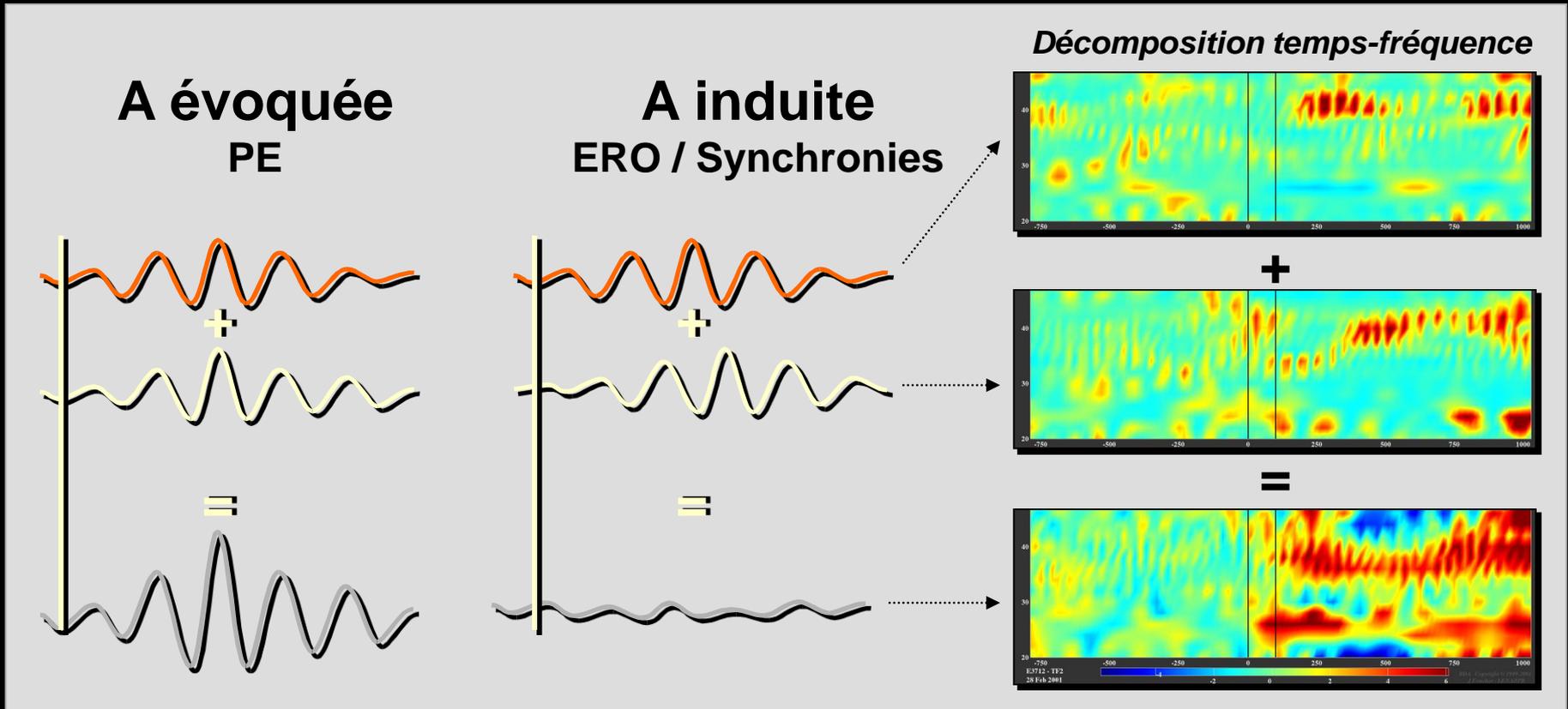
Symétrie et schizophrénie

- Excès d'ambidextres (défaut de latéralisation)
- Moindre asymétrie du planum temporal (discuté)
- Activations plus bilatérales dans les tâches de langage



MEEG: Deux types d'activité

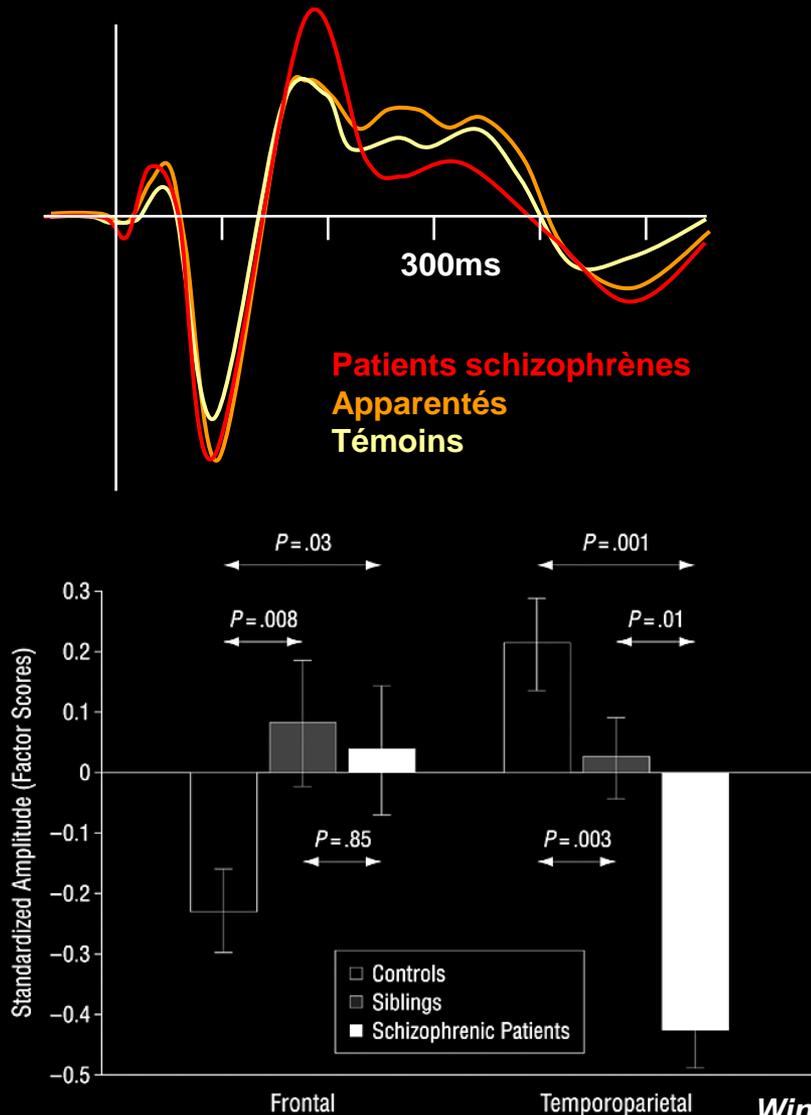
Classification de l'activité électrique cérébrale liée à un événement



Verrouillées en phase par rapport au stimulus
= Vague d'entrée

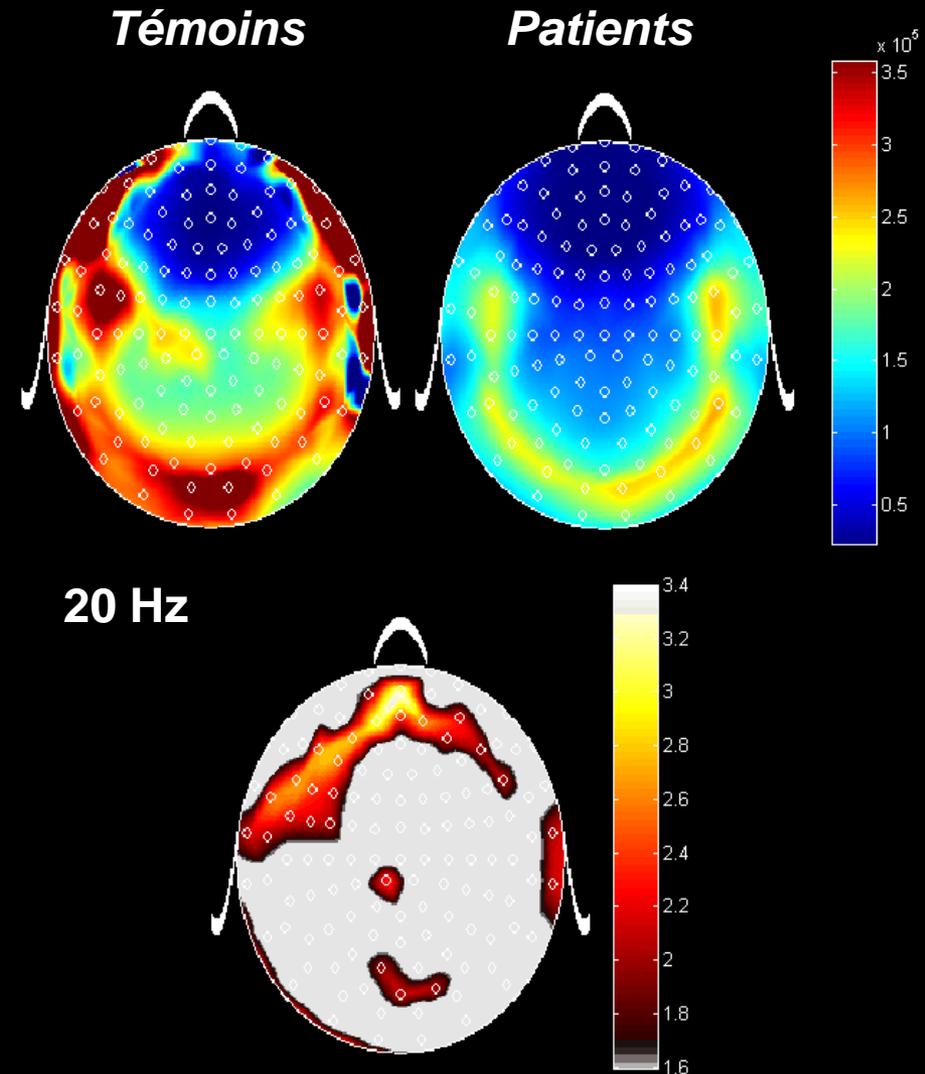
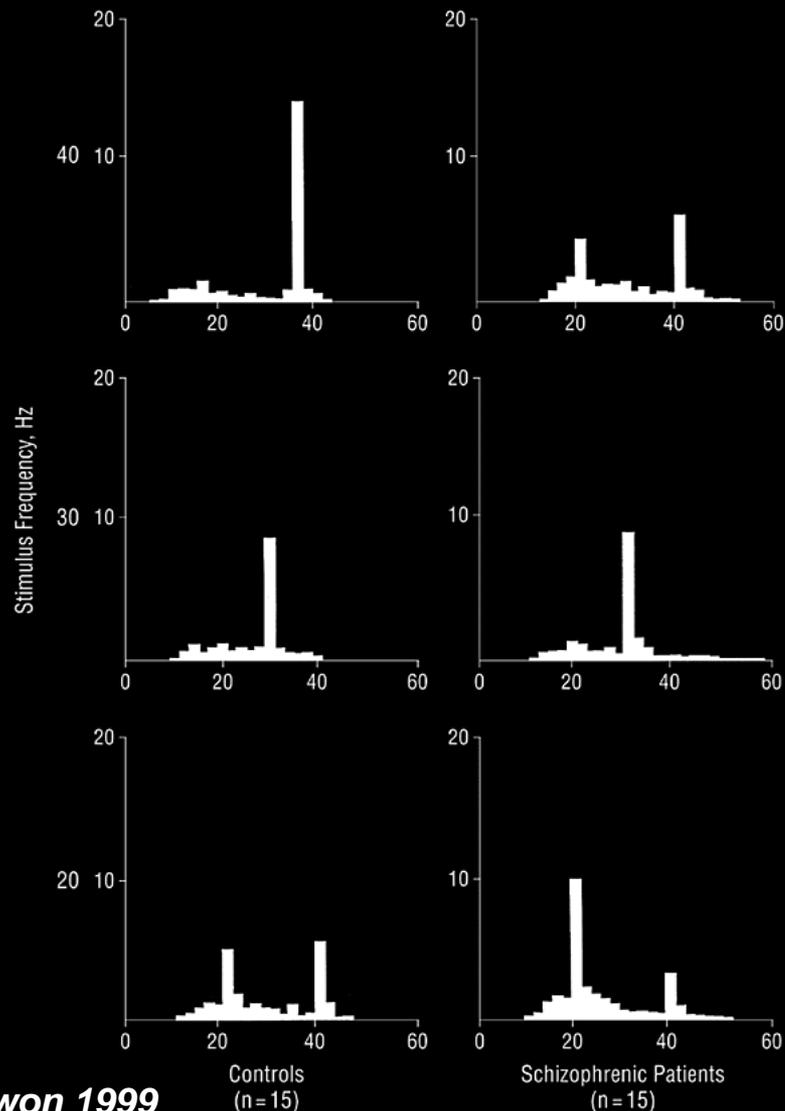
Non verrouillées en phase par rapport au stimulus
= Réaction du système (> 12 Hz)

Exemple de PE : la P300

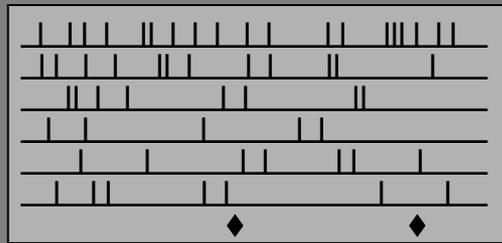


- Paradigme oddball (CPT)
- Diminution amplitude P300
 - ✓ Étalement
 - ✓ Mauvais verrouillage de phase
 - ✓ Réduction SG (temporal ++, frontal)
- Partagé avec apparentés
- Endophénotypes (PPI – $\alpha 7$ RnAch)

Des oscillations évoquées aux Synchronies locales



Intégration par oscillations synchrones dans les bandes bêta et gamma



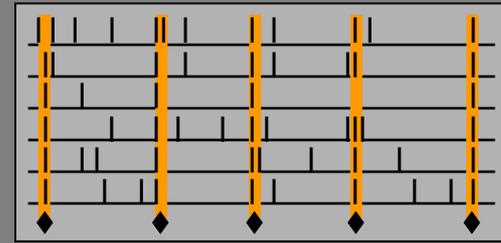
Nbr EPSP : 58

25 ms

PPSE asynchrones

=

- Bruit non significatif
- PA rares et imprédictibles
- Potentialisation synaptique faible et désordonnée



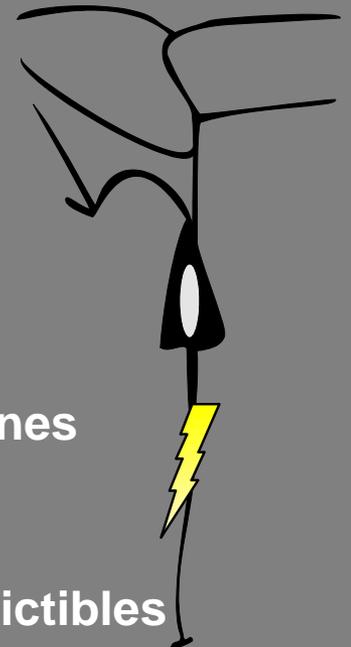
Nbr EPSP : 58

25 ms

PPSE synchrones

=

- Message significatif
- PA fréquents et prédictibles
- Potentialisation synaptique forte et sélective



Mécanisme de débruitage

Le neurone fonctionne comme un détecteur en coïncidence (petite fenêtre d'intégration temporelle)

Imagerie fonctionnelle

Interprétation des modifications d'activation

- Réduction d'activité (BOLD – MEEG béta \pm PE) ?
 - ✓ Moindre population neuronale active
 - ✓ Locale (activité synaptique \Rightarrow 95% locales)
 - ✓ Moindre synchronisation (cause) ?
 - ✓ Contrôle et différenciation de l'état mentale

- Réductions primaires ?
 - ✓ Traitement ?
 - ✓ Corrélées aux réduction de SG ?

Intégration fonctionnelle

Dans la schizophrénie

Conséquences de la disconnectivité anatomique



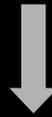
PORT OBLIGATOIRE

Une maladie de la connectivité ?

Niveau anatomique

Notion anatomique

- Réduction synaptique
- Anomalie de la SB



Connectivité anormale
(ou réduite)



Niveau fonctionnel

Symptômes positifs
Hallucinations
Délires



Déficits cognitifs
Mémoire épisodique / de travail
Fonction exécutives
Attention

Trouble du cours
de la pensée
Relachement des associations

Symptomatologie
négative
Avolition, émoussement affectif

Intégration fonctionnelle

Le concept d'émergence

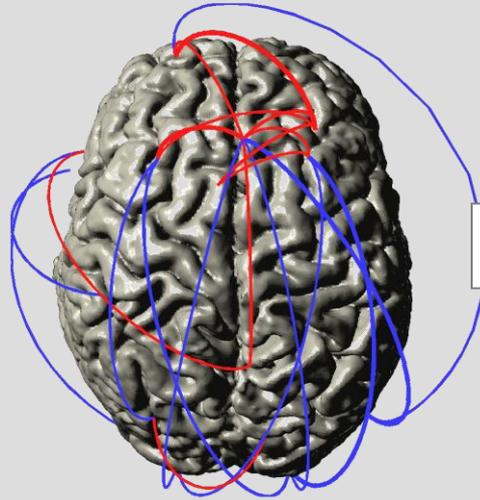
Le comportement de l'ensemble ne peut être déduit de la connaissance complète de celui de ses composants et de leur organisation (Broad 1925)

- **La conscience**
- **Fonctions exécutives** : action sur une fonction instrumentale réseau antéro-postérieur
 - 👉 **Mémoire de travail** (R fronto-pariétal)
 - 👉 **Attention** (orientation, focalisation, soutien)
 - 👉 **Mémoire épisodique** (R fronto-temporomésial)

Intégration fonctionnelle

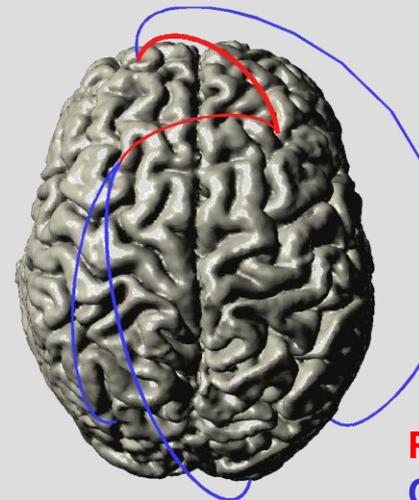
Réarrangement de la CF du noyau

Lexical decision



11 10
n = 31, p = 10⁻⁷

t = 3.3 — 4
4 — 5
5 — 6



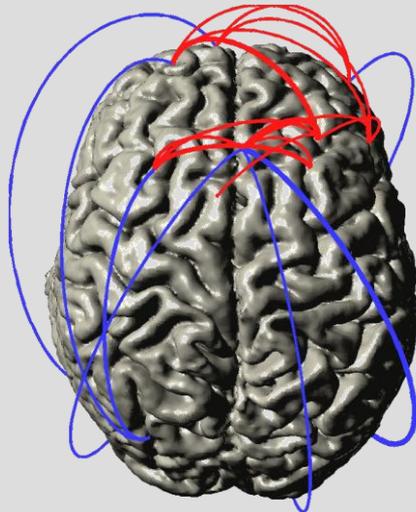
2 3
N = 15, p = 1.3 10⁻⁵
p_{corr} = 0.1

Patients > Controls
Controls > Patients

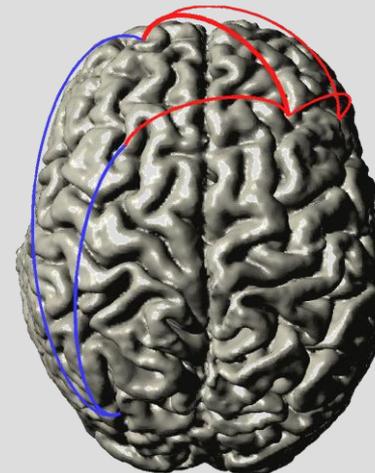
Composite core

Common core

Retrieval



13 7
n = 34, p = 5 10⁻⁴



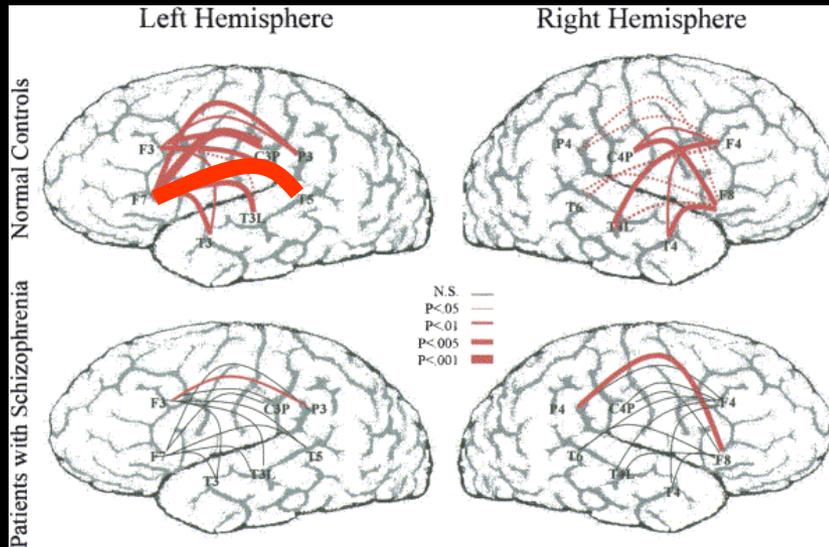
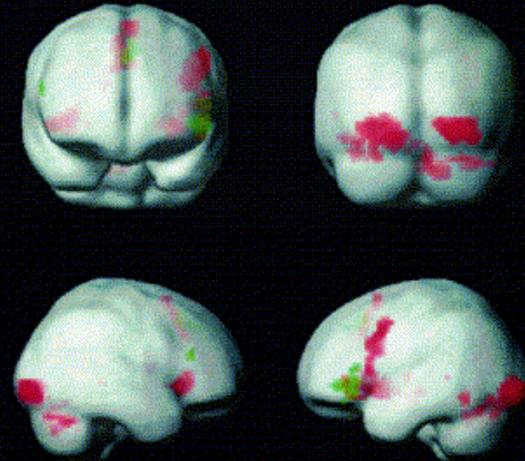
4 2
n = 10, p = 8 10⁻⁹
p_{corr} = 0.045

Étude de la connectivité fonctionnelle du trait hallucinatoire

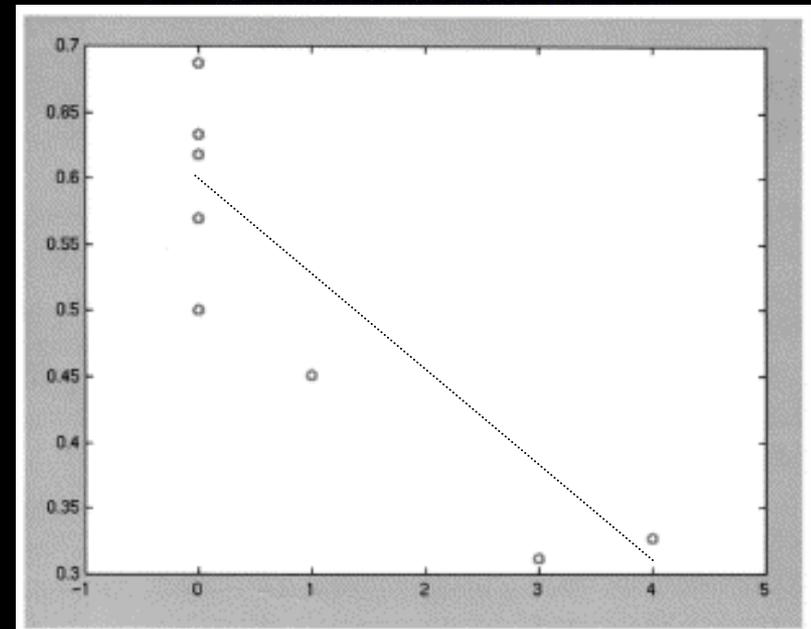
Connectivité fonctionnelle fronto-temporale G

- Patients hallucinés < Témoins
- ET patients hallucinés < p. non hallucinés

En EEG et en IRMf



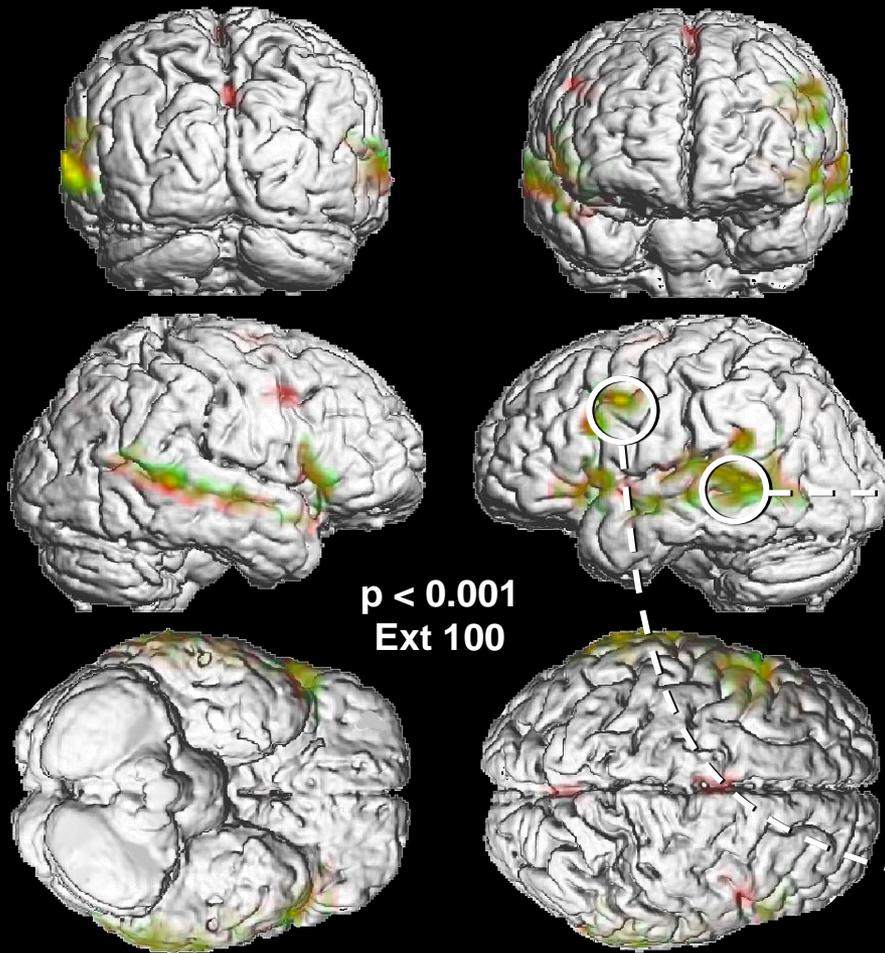
Morrison-Stewart 1996, Ford 2002



Lawrie 2002

Connectivité fonctionnelle

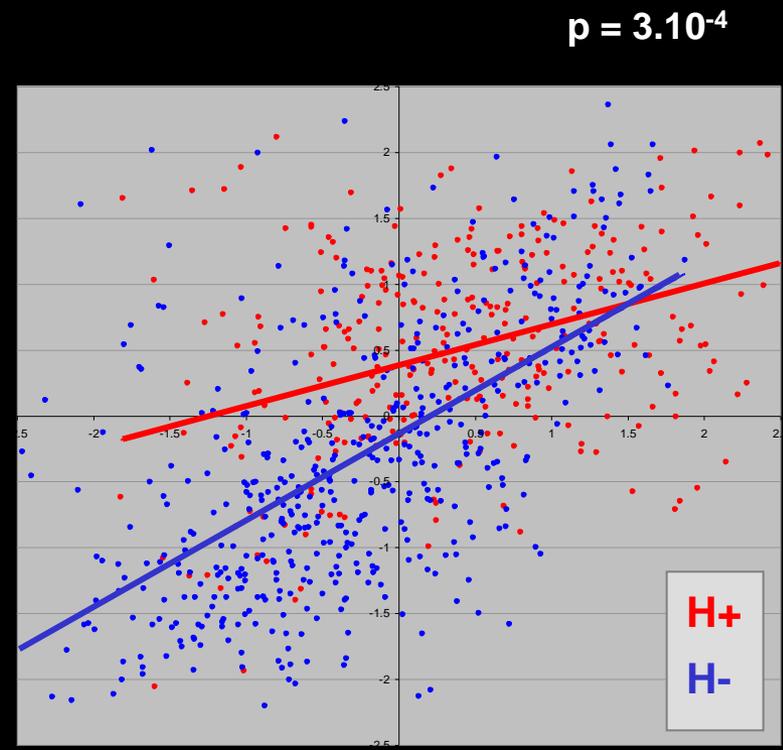
En phase d'état hallucinatoire



$p < 0.001$
Ext 100

H+, 1 sujet
(2 sessions : red & green)

L sup. temporal sulcus



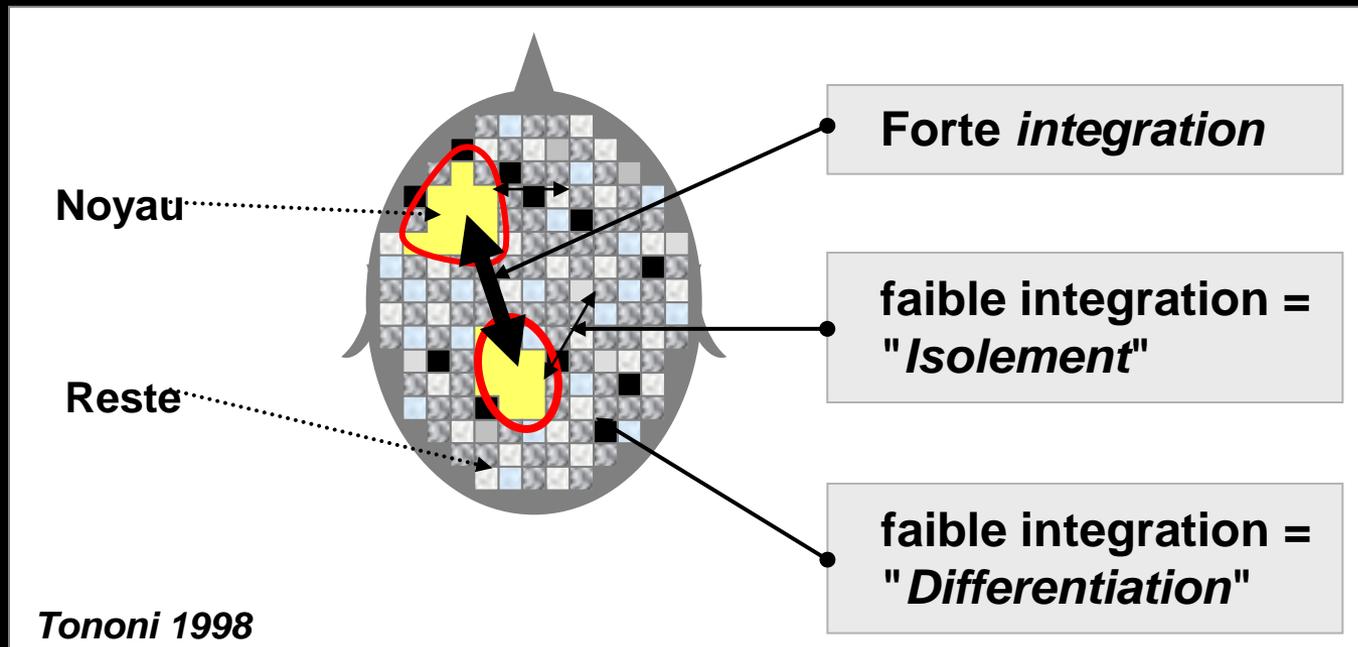
L precentral sulcus

Perte de la connectivité fronto-temporale durant les hallucinations

Intégration fonctionnelle

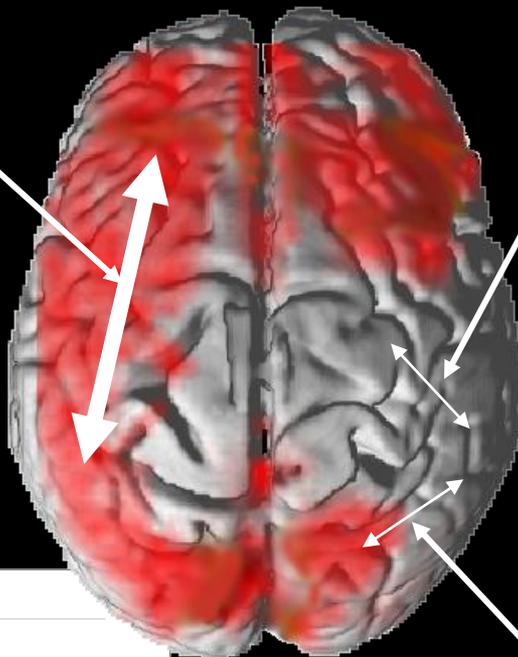
Bases théoriques

- 1er niveau : integration entre 2 aires (connectivité fonctionnelle)
 - ✓ Correlation (fMRI)
 - ✓ Phase locking (synchrony, coherence – EEG-MEG)
- 2nd niveau : integration de l'intégralité du cerveau (I fonctionnelle)
 - ✓ Plus d'1 aires impliquée dans tâche simple
 - ✓ Et que font les autres ?

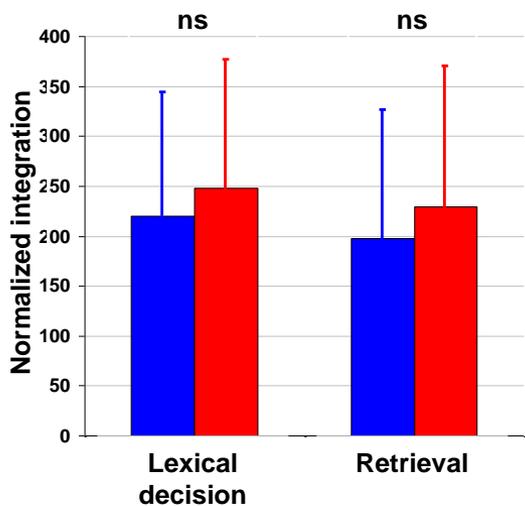


Intégration fonctionnelle

*Isolement
noyau-reste*

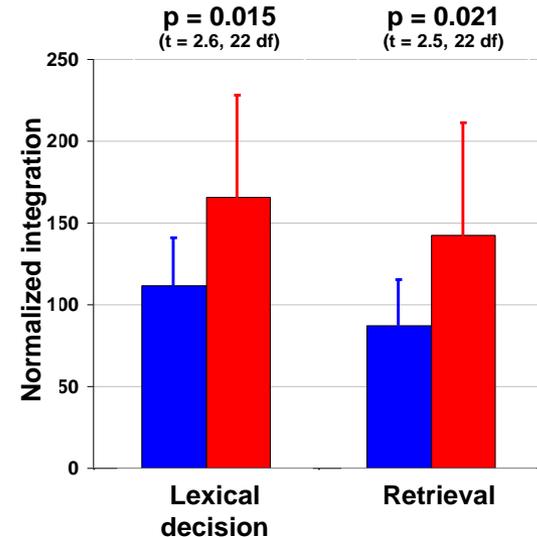


Core integration

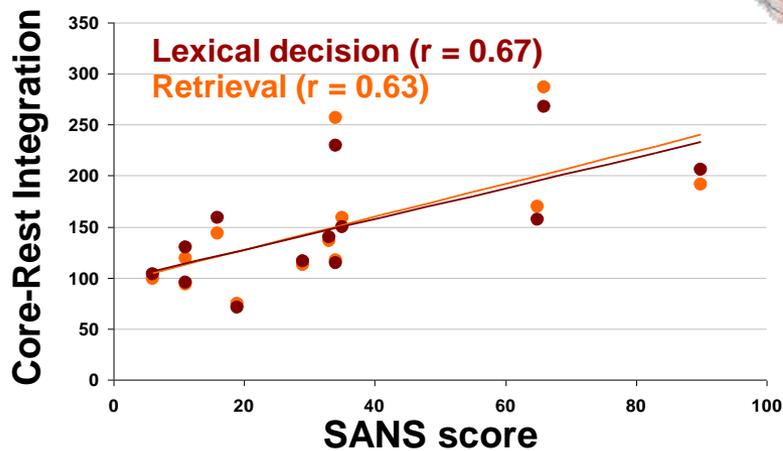
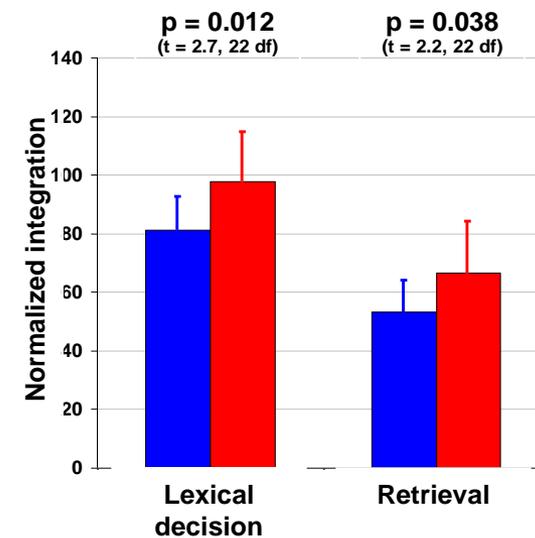


Controls Patients

Rest integration

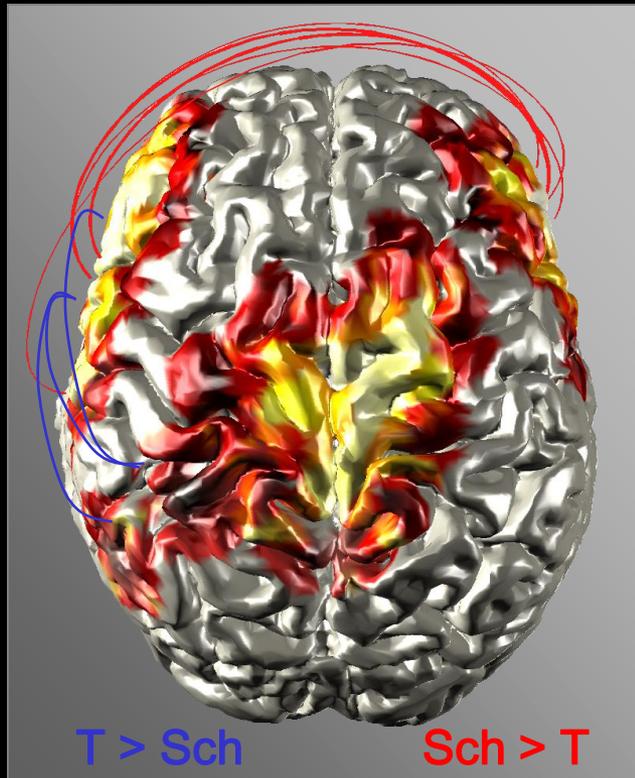


Core-rest integration



Intégration fonctionnelle

Dans la schizophrénie



- **Mauvais isolement Noyau-Reste** (bruit structuré parasite du reste ⇒ noyau)
- **Réduction de connectivité fonctionnelle antéro-postérieure** (absolue << relative)
- **Mais aussi une augmentation de la CF inter-hémisphérique** (absolue)

Messages clefs

Petit délire physiologique

- **Anomalie de myélinisation**
- *Réduction inhomogène des vitesses de conduction*
- **Déficit de synchronisation**
- **Moindre recrutement et déficit d'activation**
- **Déficit de la connectivité fonctionnelle, mauvais contrôle des fonctions instrumentales et élévation du niveau de bruit**
- *Moindre renforcement synaptique*
- **Élagage, déficit de neuropile**

- **Quel rôle pour la dopamine ?**

A skeleton is standing on the deck of a ship, with its arms outstretched horizontally. The skeleton is positioned behind a metal railing. The background shows the ship's structure and a hazy, blue-tinted sky. The word "Fin" is written in a large, black, handwritten-style font on the left side of the image.

Fin

Merci de votre attention

http://www.c-e-p.eu/Page_perso_JF.html

Merci de votre attention